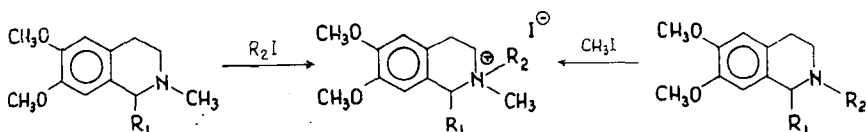


VIZSGÁLATOK AZ IZOKINOLIN SORBAN

1,2-helyzetben azetidin-, pirrolidin- és piperidingyűrűvel kondenzált tetrahydroizokinolin kvaterner sók szintézise

Írta: KÓBOR JENŐ

Korábbi közleményeinkben [1—3] beszámoltunk az 1,2-diszubsztituált 1,2,3,4-tetrahydroizokinolinok „direkt” és „fordított” kvaternerezési reakcióról (1. ábra). A termékek preparatív feldolgozásával, NMR spektroszkópiai vizsgálatával adatokat szolgáltatunk a kvaternerezés sztereoselektivitására, a tetrahydroizokinolinváz konformációjára, mobilitására és feltételezéseket tettünk a kvaternerezési reakció valószínű térbeli lefolyására vonatkozóan.



1. ábra

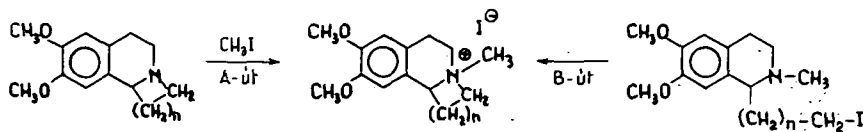
Fenti vizsgálatokat későbbiekben kiegészítettük deuterio-metil-jodiddal, triciált metil-jodiddal és ^{14}C -jelzett metil-jodiddal végzett „direkt” és „fordított” kvaternerezési kísérletekkel, illetőleg az egyszeresen és kettősen jelzett vegyületek etanolaminos dekvaternerezéssel [4]. Az izotóp technikával kapott adatok meggyőzően megerősítették a vázrendszer flexibilitására tett korábbi megállapításainkat (különösen ha $\text{R}_1 = \text{H}, \text{CH}_3$); a kvaternerezés sztereoselektivitásán túl adatokhoz jutottunk a dekvaternerezés sztereoselektivitására is. Azt találtuk, hogy a kvaternerezéskor belépő, az 1-es helyzetű csoporthoz transz helyzetű csoport hasad ki nagyobb mértékben.

CHILD és PYMAN korábban azt a megfigyelést tették [5], hogy az 1,2-helyzetben piperidingyűrűvel kondenzált tetrahydroizokinolin metilezésekor két, oldékony-sági és stabilitási viszonyaiban eltérő 9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-benzo[a]-kinolizin-metajodid képződik. A termékek szerkezetét és magát a folyamatot közelebbről nem vizsgálták.

Úgy véltük, nem érdektelen, ha az 1,2-diszubsztituált — két kovalens kötéssel gyűrűalkotásban résztvevő nitrogénatomot tartalmazó — tetrahydroizokinolinok körében végzett kvaternerezési vizsgálatainkat kiterjesztjük az 1,2-helyzetben különböző tagszámú gyűrűvel kondenzált — tercier nitrogén hídfoatomot tartalmazó — izokinolinokra is. Jelen közlemény a 4, 5 és 6 tagú telített gyűrűvel kondenzált kvaterner izokinolin-jodidok szintéziséről számol be.

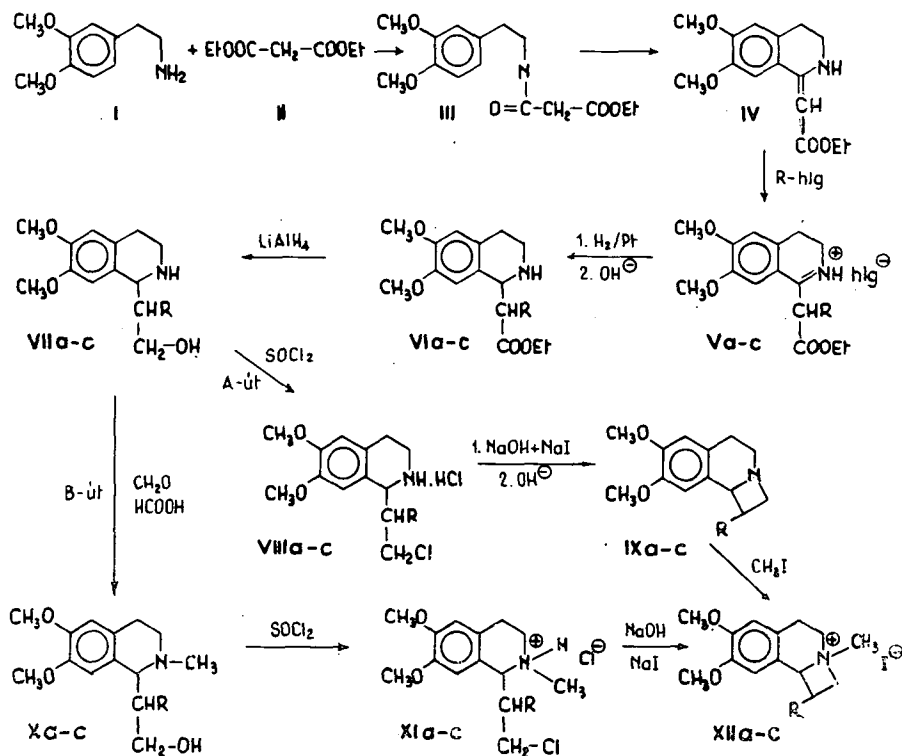
A triciklusos vegyületek — mint izokinolin vázszerkezeti részt tartalmazó rendszerek — szintézisére az általánosan használható *Bischler—Napieralski*-féle módszert alkalmaztuk. Kiindulási anyagként homoveratril-amint és olyan két-funkciós karbonsavszármazékot választottunk, mely az izokinolin gyűrűkialakítást

követően reaktivitását megőrizve megfelelő átalakítások után lehetőséget biztosított 1,2-helyzetben újabb ciklus kialakítására. Az alkalmazott átalakítások azt célozták, hogy eredményként 1- ω -halogén-alkil-tetrahidroizokinolin képződjön, melyen át lehetővé vált a három kovalens kötéssel ciklus alkotásában résztvevő nitrogén tartalmú triciklusos vegyület megkapására.



2. ábra

Szintetikus munkánk minden vizsgálat tárgyává tett triciklusos rendszer esetében két utat követett (2. ábra). Ennek eredményeként — hasonlóan az 1,2-diszubsztituált-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinok „direkt” és „fordított” kvaternerezéséhez — lehetőség nyílt a kvaterner termék A- és B-úton történő nyerésére. Az előbb esetben (A-út) a szintetizált tercier nitrogén hidő atomokkal rendelkező triciklusos rendszer kvaternerezése intermolekuláris átalakítással, utóbbi esetben (B-út) cikli-



c: R = H; b: R = CH_3 ; c: R = $C_5H_5CH_2$

1. szintézis táblázat

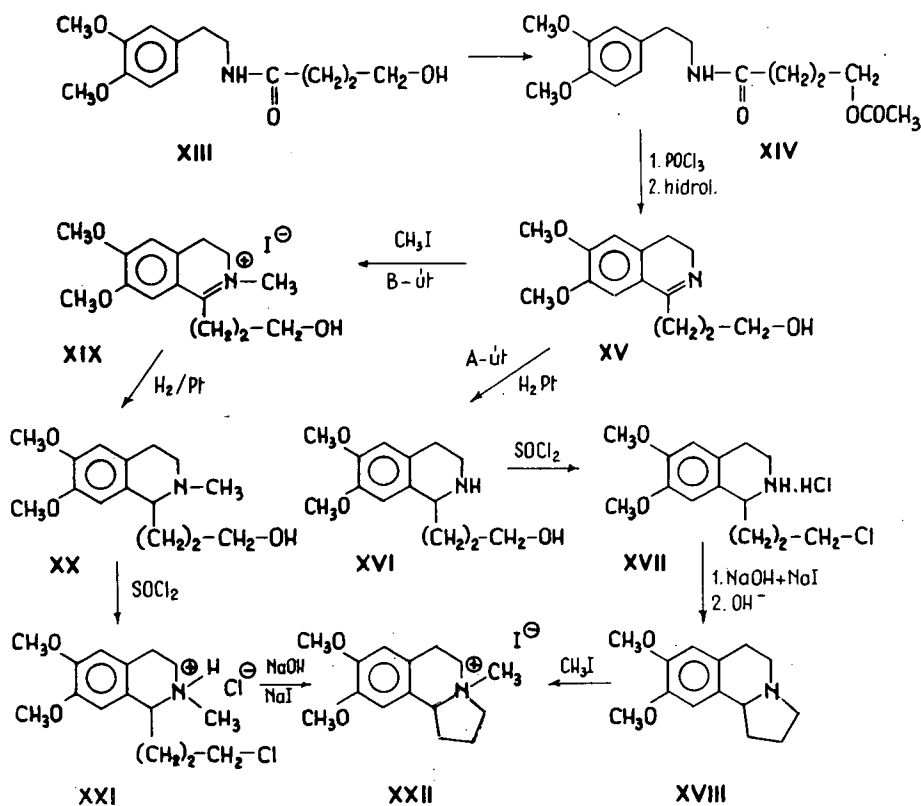
zációval egybekapcsolt intramolekuláris reakcióval történt a triciklusos kvaterner sók elkészítése.

A különböző tagszámú gyűrűvel kondenzált kvaterner tetrahydroizokinolin származékoknál követett szintézisutak az alábbiak.

7,8-Dimetoxi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto[2,1-a]izokinolin-metajodid és 1-metil és benzil-szubsztituált származékai.

Homoveratril-amin és malonészter kiindulási anyagok kondenzációjával kapott savamid (XIII) intramolekuláris ciklizációjával mezomer állapotú énamin (IV) képződik [6]. E vegyület β -olefin szénatomjának nukleofil aktivitását figyelembe véve az azetidingyűrűben metil- és benzilsoporttal helyettesített származékok szintézisééről az 1. táblázat nyújt áttekintést.

8,9-Dimetoxi-1,2,3,5,6,11-hexahidro-benzo[a]pirrokolin-metajodid.



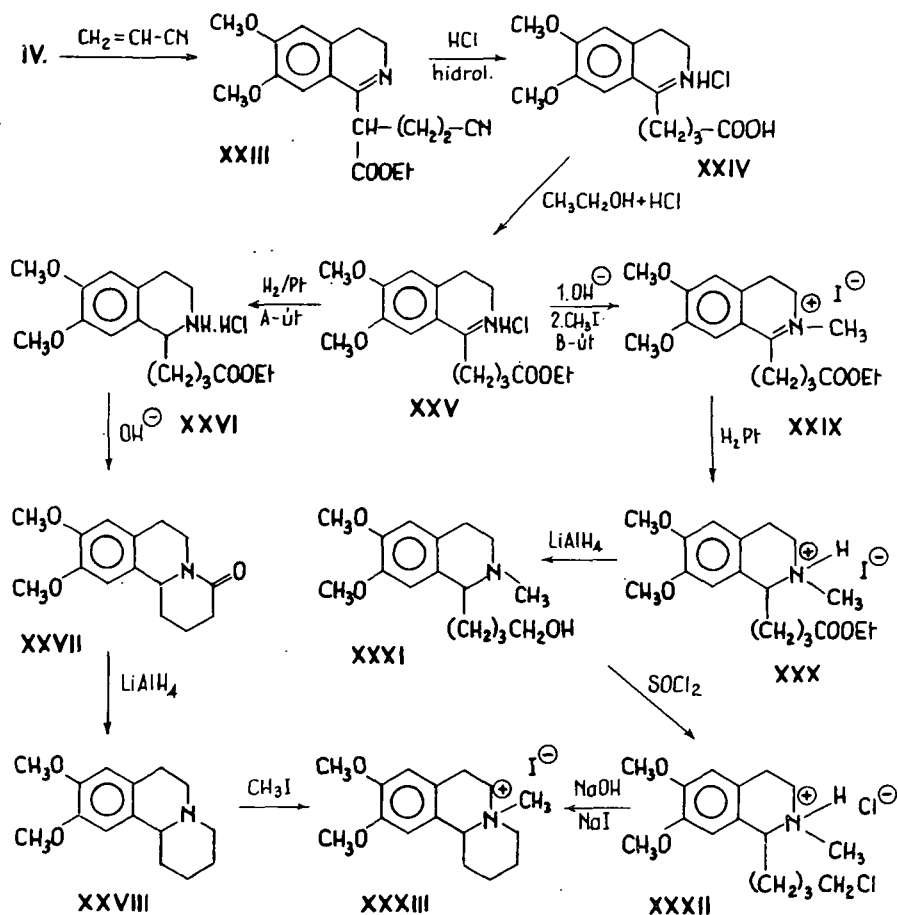
2. szintézis táblázat

A szintézishez homoveratril-amin-hidrokloridból és γ -hidroxivajsav nátrium sójából indultunk ki. Ekvivalens mennyiségeknek alkoholos közegben történő reagáltatása, majd az anorganikus só és az alkohol eltávolítása után a XIII-savamid képzést xilolos közegben hevítéssel végeztük. A szintézis során alkalmazott további átalakításokat a 2. táblázatban tüntettük fel.

9,10-Dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]kinolizin-metojodid.

Hasonlóan az azetidingyűrűben helyettesített triciklusos vegyületek előállításához a szintézis folyamán 1-etoxi-karbonil-metilén-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (IV) szerepelt alapanyagként. Akril-nitrillel történő addícióját követően a lefolytatott folyamatokat a 3. szintézis táblázatban tüntettük fel. Míg az eddigi szintézisek során a harmadik ciklus kialakítása mind az A-, mind a B-út esetén a tetrahidroizokinolin váz 1-es helyzetű szénatomján ω -halogén-alkil származékok intramolekuláris alkilálásával történt, addig a piperidin triciklusos származék A-úton történő elkészítésére a XXVI vegyület — mint γ -amino-karbonsavészter — spontán laktámképzését használtuk fel erre a célra.

Fenti folyamatokkal szintetizált kvaterner termékek sztereokémiai viszonyainak megállapítása protonrezonancia-spektroszkópiai vizsgálattal folyamatban vannak.



3. szintézis táblázat

Kísérleti rész

1-(1-Etoxikarbonil-2-fenil-etil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin-hidroklorid (Vc)

11,08 g (0,04 mól) 1-(etoxikarbonil-metilén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (IV) 20 ml etanolos oldatához 6,5 g (0,05 mól) benzil-kloridot adunk és a reakcióelegyet négy órán át vízfürdőn visszafolyatjuk. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot (15,3 g) etanol-éterből kristályosítjuk. 166 C°-on bomlás közben olvadó, sárga kristályok. Termelés 11,7 g (72,6%).

<i>Analízis:</i>	C ₂₂ H ₂₆ NO ₄ Cl (403,89):		
<i>Számított:</i>	C: 65,41 %,	H: 6,47 %,	Cl ⁻ : 8,78 %.
<i>Talált:</i>	C: 65,70 %,	H: 6,55 %,	Cl ⁻ : 8,76 %.

1-(1-Etoxikarbonil-2-fenil-etil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (VIc)

12,10 g (0,03 mól) 1-(1-etoxikarbonil-2-fenil-etil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-izokinolin-hidroklorid (Vc) 120 ml etanolos oldatát 0,2 g Adams-féle PtO₂ katalizátor jelenlétében, szobahőmérsékleten, légköri nyomáson hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után (15 perc), az anyagot még 10 percig rázatjuk, miközben a redukált anyag egy része kristályosan kiválik. A katalizátor kiszűrése után a meleg oldatot derítjük, és kb. 50 ml-re betöményítjük. 9,9 g, 208—209 C°-on olvadó, fehér tús kristályos termék izolálható, melynek olvadáspontja ismételt kristályosítás után sem változik.

A belőle felszabadított és éterből kristályosított szintelen bázis 62—63 C°-on olvad.

<i>Analízis:</i>	C ₂₂ H ₂₇ NO ₄ (369,22):		
<i>Számított:</i>	C: 72,04 %,	H: 7,36 %,	
<i>Talált:</i>	C: 72,24 %,	H: 7,45 %.	

1-(1-Benzil-2-hidroxi-etil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (VIIC)

1,5 g litium-alumínium-hidrid 100 ml száraz éteres szuszpenzióját 2 órán át kevertetjük, majd 5 g 1-(1-etoxi-karbonil-2-fenil-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxi-izokinolin (VIc) 50 ml absz. éteres oldatát csepegtetjük hozzá fél óra alatt. A reakcióelegyet enyhe melegítés közben még két órát kevertetjük, majd hűtés mellett vizes metanollal bontjuk. A fémhidroxid csapadékot szűrjük, éterrel (kb. 150 ml), mossuk. Az egyesített éteres oldatot szárítás után bepároljuk kb. 30 ml-re. 4 g (90,2%) fehér tús kristályok. Op.: 129 C°.

<i>Analízis:</i>	C ₂₀ H ₂₅ NO ₃ (327,21):		
<i>Számított:</i>	C: 73,35 %,	H: 7,70 %,	
<i>Talált:</i>	C: 73,52 %,	H: 7,65 %.	

Hidrokloridja (VIIC. HCl) (alkoholból kristályosítva) 192—3 C°-on olvad. Fehér kristályok.

<i>Analízis:</i>	C ₂₀ H ₂₆ ClNO ₃ (363,68):		
<i>Számított:</i>	C: 65,99 %,	H: 7,20 %,	Cl ⁻ : 9,75 %.
<i>Talált:</i>	C: 66,15 %,	H: 7,35 %,	Cl ⁻ : 10,05 %.

1-(1-Benzil-2-klór-etil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-hidroklorid
(VIIIc)

2 g (5,4 mmól) elporított 1-(1-benzil-2-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxi-izokinolin-hidrokloridot (VIIc.HCl) hűtés közben 2 ml tionil-kloriddal elegyítünk. Az oldatot 20 percig enyhén melegítjük, majd vízsugár vákuumban szárazra pároljuk. A szárazra párolást néhányszor benzollal megismétljük. A visszamaradó (2 g) nyers 1-(1-benzil-2-klór-etil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-hidrokloridot (VIIIc) metanol-éterből ismételtén kristályosítjuk. Op.: 206 C° (bomlással).

<i>Analízis:</i>	$C_{20}H_{25}Cl_2NO_2$	(382,13):
<i>Számított:</i>	C: 62,80%,	H: 6,59%, Cl: 18,55%.
<i>Talált:</i>	C: 62,62%,	H: 6,73%, Cl: 18,72%.

2-Benzil-7,8-dimetoxi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto[2,1-a]izokinolin-hidrojodid
(IXc.HI)

0,57 g (1,49 mmól) 1-(1-benzil-2-klór-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxi-izokinolin-hidrokloridot (VIIIc) 3 ml acetonban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 0,6 ml 10% nátrium-hidroxidot (1,5 mmól) tartalmazó metanolt adunk, majd az oldatot néhány perc múlva szűrjük. A szűrlethez 0,23 g (1,53 mmól) nátrium-jodidot adunk. Az oldatból kiváló kristályos terméket 2 nap múlva szűrjük (0,6 g, 93%), acetonnal mossuk és etanolból (10 ml) kristályosítjuk. Finom selymes, tűs kristályok. Op.: 194 C°.

<i>Analízis:</i>	$C_{20}H_{24}INO_2$	(437,10):
<i>Számított:</i>	C: 54,90%,	H: 5,53%.
<i>Talált:</i>	C: 54,76%,	H: 5,38%.

A hidrojodid sóból felszabadított és éterből kristályosított bázis (IXc) 90 C°-on olvad. Fehér tűk.

1-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-hidroklorid
(Xa.HCl)

DUBRAVKOVÁ és munkatársai szerint [7] készített 1-(2-hidroxi-etil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin (VIIa) 3 g-jának (0,0126 mól) 15 ml 37%-os formaldehid és 15 ml 99%-os hangyasavas oldatát 10 órán át 100 C°-on tartjuk. A reakcióelegyet lehűlés után 50 ml 15%-os sósavval elegyítjük és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A párlási maradékot etanol-éterből kristályosítjuk. Termelés 3,1 g (85,4%). Ismételt kristályosítás után op.: 176 C°. Hófehér kristályok.

<i>Analízis:</i>	$C_{14}H_{22}NO_3Cl$	(287,77):
<i>Számított:</i>	C: 58,42%,	H: 7,70%, Cl: 12,31%.
<i>Talált:</i>	C: 58,31%,	H: 7,59%, Cl: 12,47%.

1-(1-Benzil-2-hidroxi-etil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-hidroklorid (Xc.HCl)

1,2 g (3,6 mmól) 1-(1-benzil-2-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-izokinolint (VIIc) 7 ml 37%-os formalin és 7 ml 92%-os hangyasav eleggyel 10 órán át forró vízfürdőn tartunk. Az oldatot 20 ml 15%-os sósavval elegyítve vízsugár vákuumban bepároljuk. A szárazra párolt terméket etanol-éterből kristályosítjuk. 0,84 g (60%) 198—199 C°-on olvadó fehér kristályos anyag.

Analízis: C₂₁H₂₈ClNO₃ (377,69):

Számított: C: 66,72%, H: 7,47%.

Talált: C: 66,61%, H: 7,22%.

1-(2-Klór-etil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-hidroklorid (XIa)

2,4 g (8,36 mmól) elporított 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-hidrokloridhoz (Xa.HCl) hűtés közben 5 g (0,042 mól) tionil-kloridot adagolunk. A gázfejlődés befejezése után a reakcióelegyet 10 percen át enyhén melegítjük, majd száraz benzol hozzáadása után csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot metanol-éterből ismételen kristályosítjuk. Op.: 200 C°. Termelés 2,4 g (94%).

Analízis: C₁₄H₂₁NO₂Cl₂ (306,21):

Számított: C: 54,91%, H: 6,91%, Cl: 23,15%.

Talált: C: 54,76%, H: 6,78%, Cl: 22,97%.

1-(1-Benzil-2-klór-etil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-hidroklorid (XIc)

1,88 g (0,005 mól) 1-(1-benzil-2-hidroxi-etil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-hidrokloridot (Xc.HCl) hűtés mellett 2 ml tionil-kloriddal elegyítjük. Az oldatot 20 percen át enyhén melegítjük, majd vízsugár vákuumban a tionil-klorid felesleget bepároljuk. A szárazra párolást száraz benzollal többször megismételjük és a visszamaradó ragacsos nyersterméket benzolból többször kristályosítjuk. Op.: 162—163 C°.

Analízis: C₂₁H₂₇Cl₂NO₂ (396,14):

Számított: C: 63,61%, H: 6,86%.

Talált: C: 63,82%, H: 6,74%.

γ-Hidroxi-butiril-homoveratril-amid (XIII)

10,9 g (0,05 mól) homoveratril-amin-hidroklorid 50 ml absz. etanolos oldatát és 6,5 g (0,05 mól) γ-hidroxi-vajsav nátrium-sójának 50 ml etanolos szuszpenzióját elegyítés után vízfürdőn forraljuk 2 órán keresztül. Azelegy lehűlése után a nem oldódó anorganikus sót szűrjük (2,8 g), és az alkoholos oldatot vákuumban szárazra pároljuk. A visszamaradó ragacsos anyagot (14 g) 70 ml xilolban oldjuk, másfél órán át

visszafolyatjuk, majd vákuumban bepároljuk. A szárazra párolást benzollal többször megismételjük. A párlási maradék dörzsölésre megszilárdul (12,5 g, 93%). Kis mennyisége éterből kristályosítva 71—72 C°-on olvad, fehér tűs kristályok. Analízis adatai a γ -hidroxi-butiril-homoveratril-amidra megfelelő.

<i>Analízis:</i>	$C_{14}H_{21}NO_4$ (267,31):
<i>Számított:</i>	C: 62,90%, H: 7,91%, N: 5,23%.
<i>Talált:</i>	C: 63,01%, H: 8,13%, N: 5,61%.

γ -Acetoxi-butiril-homoveratril-amid (XIV)

12 g nyers γ -hidroxi-butiril-homoveratril-amid (XIII) 20 ml acetyl-kloridos oldatát forraljuk két órán át. Az acetyl-klorid feleslegét ledesztilláljuk, majd a reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk. A szárazra párolást benzollal, végül éter hozzáadása után többször megismételjük. Az olajos maradék állaskor megszilárdul (13 g, 94,8%). Kis mennyisége éterből kristályosítva 74—76 C°-on olvad.

1-(3-Hidroxi-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin-hidroklorid (XV.HCl)

13 g nyers γ -acetoxi-butiril-homoveratril-amid (XIV) 40 ml száraz kloroformos oldatát 6 ml foszfor-oxi-kloriddal elegyítjük és vízfürdön két órán át visszafolyáson tartjuk. A kloroform ledesztillálása után a reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk. A párlási maradékot vízben oldjuk, éterrel (kétszer 30 ml) kirázzuk. A vizes oldatot kálium-hidroxiddal lúgosítjuk és éterrel extraháljuk. Az éteres oldat bepárlása után visszamaradó olajos anyagot 100 ml 10%-os sósavoldatban oldjuk és két órán át forraljuk. Derítés után a vizes oldatot vákuumban szárazra pároljuk. A párlási maradékot (sárgás ragacs) etanol-éterből ismételt kristályosítjuk. Op.: 140—142 C° (elhúzó). Termelés 6,5 g, 54,6%. Rétegekromatográfiásan egységes anyag. R_f : 0,25 (adszorbens: szilikagél; futtatószer: metanol-benzol 3:6 elegye).

<i>Analízis:</i>	$C_{14}H_{20}ClNO_3$ (285,76):
<i>Számított:</i>	C: 58,83%, H: 7,05%, Cl ⁻ : 12,40%.
<i>Talált:</i>	C: 58,76%, H: 7,28%, Cl ⁻ : 12,18%.

1-(3-Hidroxi-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-hidroklorid (XVI.HCl)

5 g 1-(3-hidroxi-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin-hidroklorid (XV.HCl) 50 ml alkoholos oldatát 0,15 g előhidrált Adams-féle platinakatalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után (10 perc) a reakcióelegyet még 20 percig rázatjuk, a katalizátort kiszűrjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk és a maradékot etanol-éterből kristályosítjuk. A nyers termék súlya 5 g. Ismételt kristályosítás után op.: 158—160 C°.

<i>Analízis:</i>	$C_{14}H_{22}ClNO_3$ (287,77):
<i>Számított:</i>	C: 58,42%, H: 7,70%, N: 4,86%.
<i>Talált:</i>	C: 58,35%, H: 7,82%, N: 4,95%.

1-(3-Klór-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-hidroklorid (XVII)

2,14 g (0,0066 mól) elporított 1-(3-hidroxi-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-hidrokloridhoz (XVI.HCl) hűtés közben 2,5 ml tionil-kloridot csepegtetünk. A kapott sárgás-barna elegyet 15 percig enyhén forraljuk, majd kalcium-kloridos cső alkalmazása mellett vákuumban bepároljuk. A szárazra párolást benzol és aceton hozzáöntése után kétszer megismételjük. A visszamaradó szilárd terméket elporítjuk, és acetonnal mossuk. 2 g, 183—184 C°-on olvadó termék. Etanolból (15 ml) kristályosítjuk, op.: 184 C° (bomlással).

<i>Analízis:</i>	$C_{14}H_{21}Cl_2NO_2$ (306,21):
<i>Számított:</i>	C: 54,90%, H: 6,91%, Cl: 23,15%.
<i>Talált:</i>	C: 54,76%, H: 6,73%, Cl: 23,52%.

8,9-Dimetoxi-1,2,3,5,6,11-hexahidro-benzopirrokolin (XVIII)

1,5 g (0,005 mól) 1-(3-klór-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-hidrokloridot (XVII) 10 ml acetonba szuszpendálunk és 2 ml 10% nátrium-hidroxidot tartalmazó metanolt adunk hozzá. A csapadékot tartalmazó oldatot szűrjük, 3 ml acetonnal mossuk és az oldathoz 0,75 g (0,005 mól) nátrium-jodid 5 ml acetonos oldatát elegyítjük. Az oldatot percnyi állás után szűrjük. A sárgás oldatot egy napig állni hagyjuk, majd a kristályokat szűrjük. Termelés 1,2 g (66%). Narancssárga kristályok. Op.: 183—184 C°. Az anyalúgból bepárlással további 0,3 g termék izolálható. Analízis értékei XVIII-hidrojodidra megfelelő.

<i>Analízis:</i>	$C_{14}H_{20}I NO_2$ (361,21):
<i>Számított:</i>	C: 46,54%, H: 5,55%, I: 35,13%.
<i>Talált:</i>	C: 46,48%, H: 5,62%, I: 34,97%.

Fenti anyag 1 g-ját 6 ml vízben melegítve oldjuk és az oldatot lúgosítás után négyszer 20—20 ml éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot nátrium-szulfáton történő szárítás után bepároljuk. A nyers bázis világos drappos kristályokban válik ki. Op.: 77—80 C°. Petroléterből kristályosítva az irodalomban [5] leírt olvadáspont (88—89 C°) értéket adja.

1-(3-Hidroxi-propil)-2-metil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokolinium-jodid (XIX)

2,5 g (0,00875 mól) 1-(3-hidroxi-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin-hidroklorid (XV.HCl) 10 ml vízes oldatát nátrium-hidroxiddal lúgosítjuk, majd ötször 30—30 ml éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot nátrium-szulfáton szárítjuk és szűrés után bepároljuk. Az olajos párlási maradékot 20 ml acetonban oldjuk, 3 ml metil-jodiddal elegyítjük és 2 órán át forraljuk. A sárga kristályos terméket szűrjük. A nyers termék (2,8 g, 0,0072 mól) 157—161 C°-on olvad. 20 ml etanolból kristályosítva op.: 163 C°. Sárga kristályok.

<i>Analízis:</i>	$C_{15}H_{22}INO_2$ (391,23):
<i>Számított:</i>	C: 46,04%, H: 5,66%.
<i>Talált:</i>	C: 45,91%, H: 5,53%.

1-(3-Hidroxi-propil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-hidrojodid (XX.HI)

2,6 g 1-(3-hidroxi-propil)-2-metil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokolinium-jodidot (XIX) platina katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után (30 perc) a reakcióelegyet a szokásos módon feldolgozzuk. A párlási maradék etanol-éterből kristályosítva 156—157 C°-on olvad.

Analízis: C₁₅H₂₄INO₃ (393,25):

Számított: C: 45,81%, H: 6,15%.

Talált: C: 45,49%, H: 6,23%.

1-(3-Klór-propil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-hidroklorid (XXI)

2,5 g 1-(3-hidroxi-propil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-hidrojodid (XX.HI) 8 ml vizes oldatát lúgosítás után háromszor 20—20 ml éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot szárítás után bepároljuk és az olajos bázisból sósavas alkohollal hidrokloridját képezzük. Az 1-(3-hidroxi-propil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-hidroklorid (XX.HCl) halvány zöldes por, op.: 180—182 C°.

Fenti anyagot elporítás után hűtés közben cseppenként 3 ml tionil-kloriddal elegyítjük és az oldatot 20 percen át enyhén forraljuk. A tionil-klorid felesleget vákuumban lepároljuk. A szárazra párolást benzollal, majd acetonnal megismételjük. A barna ragacsos anyagot acetonban (6 ml) oldjuk és kevés éter hozzáadásával kristályosítjuk. Barnás kristályok, op.: 130—132 C°. Alkohol-éterből derítés után halványsárga kristályok nyerhetők. Op.: 132—134 C°. Termelés 12 g (60%).

Analízis: C₁₅H₂₃Cl₂NO₂ (320,24):

Számított: C: 56,25%, H: 7,23%, Cl: 22,13%.

Talált: C: 56,35%, H: 7,42%, Cl: 21,94%.

Általános módszer 1,2-helyzetben különböző tagszámú gyűrűvel kondenzált 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-metajodidok készítésére:

A-út

A triciklusos tercier bázis acetonos oldatához fölös mennyiségben vett metil-jodidot elegyítünk. Az oldatot egy napig szobahőmérsékleten tartjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. A kristályos terméket néhány ml acetonnal mossuk.

B-út

Az elporított 1- ω -klór-alkil-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-hidrokloridot acetonba szuszpendáljuk és ekvivalens mennyiségű 10% nátrium-hidroxidot tartalmazó metanolt adunk hozzá. Néhány percnyi várakozás után a kivált nátrium-kloridot kiszűrjük és az oldathoz számított mennyiségű nátrium-jodid acetonos oldatát elegyítjük. A kristályokat tartalmazó oldatot 1—2 napi állás után bepároljuk, acetonnal mossuk. Etanolból kristályosítjuk.

7,8-Dimetoxi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto[2,1-a]izokinolin-metajodid (XIIa)

A-út

1,09 g IXa bázis felhasználásával 1,8 g (100%) XIIa kvaterner só izolálható. Op.-ja 157—158 C°, amely etanolból kristályosítva nem változik.

B-út

1,53 g XIa sóból kapott XIIa termék 1,6 g (88,8%). Op.: 157—158 C°. Hófehér kristályok. Az A-úton nyert anyaggal keverve olvadáspontdepressziót nem mutat.

<i>Analízis:</i>	$C_{14}H_{20}NO_2I$ (361,21):		
<i>Számított:</i>	C: 46,54%,	H: 5,58%,	I: 35,15%
<i>Talált:</i>	C: 46,35%,	H: 5,52%,	I: 35,32%.

1-Metil-7,8-dimetoxi-1,4,5,9b-tetrahidro-2H-azeto[2,1-a]izokinolin-metojodid
(XIIb)

A-út

1 g IXb triciklusos bázisból metil-jodiddal kapott termék 1,5 g, op.: 188—189 C° (bomlással).

B-út

1,65 g XIb vegyületből 1,71 g nyers XIIb kvaterner só képződött. Etanolból kristályosítva op.: 194—195 C° (bomlással). Az A- és B-úton nyert anyagok keveréke olvadáspontdepressziót nem mutat.

<i>Analízis:</i>	$C_{15}H_{22}NO_2I$ (375,23):		
<i>Számított:</i>	C: 48,01%,	H: 5,90%,	I: 33,81%.
<i>Talált</i>	C: 47,73%,	H: 5,80%,	I: 33,68%.

1-Benzil-7,8-dimetoxi-1,4,5,9b-tetrahidro-2H-azeto[2,1-a]izokinolin-metojodid
(XIIc)

A-út

0,12 g IXc bázisból kapott termék súlya 0,18 g. Fehér tűk. Op.: 191—193 C° (bomlással).

B-út

0,79 g XIc sóból intramolekuláris ciklizálással 0,49 g XIIc termékhez jutottunk. Op.: 187—190 C°.

Vékonyréteggromatografálva (adszorbens: ragasztott szilikagél; futtatószer: metanol-benzol 7:3 elegye; előhívószer: I₂-gőz), két foltot ad ($R_f=0,05; 0,8$).

<i>Analízis:</i>	$C_{21}H_{26}NO_2I$ (451,12):		
<i>Számított:</i>	C: 55,85%,	H: 5,80%.	
<i>Talált:</i>	C: 55,62%,	H: 5,46%.	

8,9-Dimetoxi-1,2,3,4,5,6,11-hexahidro-benzo-pirrokolin-metojodid (XXII)

A-út

0,55 g XVIII bázisból nyert kvaterner só súlya 0,88 g (99%). Op.: 217—221 C°.

B-út

1 g XXI sóból kapott XXII vegyület 0,91 g (80%). Op.: 222—224 C°. Az A- és B-úton nyert termékek keveréke depresszió nélkül olvad.

Analízis: C₁₈H₂₂NO₂I (375,23):

Számított: C: 48,01%, H: 5,90%.

Talált: C: 47,93%, H: 5,81%.

9,10-Dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]kinolizin-metojodid (XXXIII)

A-út

0,5 g XXVIII bázisból (készítésének leírását lásd [8]) metil-jodiddal kapott XXXIII termék súlya 0,8 g (99%). Op.: 230—235 C°. Irodalmi [5] op.: 236 C°.

B-út

2,18 g XXXI vegyület tionil-kloridos klórozásával kapott nyers XXXII termék-ből 3,05 g (100%) XXXII kvaterner jodidhoz jutottunk. Op.: 226—232 C°, fenti anyaggal depressziót nem mutat.

Analízis: C₁₆H₂₄NO₂I (389,1):

Számított: C: 49,35%, H: 6,21%.

Talált: C: 49,22%, H: 6,39%.

Összefoglalás

Homoveratril-amin és bifunkciós karbonsavszármazékokból kiindulva megvalósítottuk az 1,2-helyzetben azetidín-, pirrolidin- és piperidinyűrűvel kondenzált tetrahidroizokinolin kvaterner jodidok szintézisét. A kvaterner sók (XIIa-c, XXII, XXXIII) készítésénél mind az intermolekuláris (A-út), mind a ciklizációval egybekapcsolt intramolekuláris alkilezés folyamatokat (B-út) egyaránt alkalmaztuk.

Köszönetet mondok dr. Lakosné dr. Láng Kornéliának és dr. Bartókné Bozóki Gizellának az analízisek elvégzéséért, valamint Szügyi Lászlónak a technikai segítségért.

IRODALOM

- [1] BERNÁTH G., KOCZKA K., KÓBOR J., RADICS L., KAJTÁR M.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 55, 331, (1968).
- [2] KÓBOR J., BERNÁTH G., RADICS L., KAJTÁR M.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 60, 255, (1969).
- [3] RADICS L., KAJTÁR M., KÓBOR J., BERNÁTH G.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 60, 381, (1969).
- [4] VOLFORD J., TÓTH G., BERNÁTH G., KÓBOR J.: Tetrahedron Letters 1971, 4019, (1971).
- [5] CHILD, R., PYMAN, F. L.: J. Chem. Soc. 1931, 36.
- [6] OPENSHAW, H. T., WHITTAKER, N.: J. Chem. Soc. 1961, 4939.
- [7] DUBRAVKOVA, L., JEŽO, I., ŠEFČOVIČ, P., VOTICKÝ, Z.: Chem. Zvesti 13, 16, (1959).
- [8] KÓBOR J., SOHÁR P.: Szegedi Tanárképző Főiskola Tudományos Közleményei 1972.

СИНТЕЗА СОЛЕЙ КВАТЕРНЕР 1, 2, 3, 4 — ТЕТРАГИДРОИЗОКОНОЛИНА,
НАХОДЯЩИХСЯ В ПОЛОЖЕНИИ 1, 2, КОНДЕНЗИРОВАННЫХ КОЛЬЦАМИ
ПИРОЛИДИНА И ПИПЕРИДИНА

Е. Кобор

В работе говорится о синтезе трёхцикловых солей кватернер, конденсированных 4,5 и 6 членными кольцами, насыщенных в положении 1,2 к скелету тетрагидроизокинолина. Приготовление трёхцикловых систем, исходя из алиана-гомовеатрилла и их деривата двух-функциональной карбонной кислоты, осуществилось путями реакции, изображенных в таблицах № 1,2 и 3. В ходе синтеза солей кватернер (XII а-с, XXII, XXXIII) мы использовали интрамолекулярные алкилированные процессы, связанные как с интермолекулярностью (путь —А), так и с циклизацией (путь—В).

SYNTHESE VON QUATERNÄREN, IN 1,2-POSITION MIT AZETIDIN-, PYRROLIDIN-
UND PIPERIDINRING KONDENSIERTEN 1,2,3,4-TETRAHYDROISCHINOLIN-
SALZEN

J. Kóbor

Die Mitteilung berichtet über die Synthese von an das Tetrahydroisochinolingerüst in 1,2-Position mit gesättigtem 4-, 5- und 6-gliedrigem Ring kondensierten trizyklischen quaternären Salzen. Die Herstellung der trizyklischen Systeme konnte — ausgehend von Homoveratril-amin und bifunktionellen Karbonsäurederivaten-auf den an den Tabellen 1, 2 und 3 dargestellten Wegen verwirklicht werden. Bei der Synthese der quaternären Salze (XII a—c, XXII und XXXIII) gelangten sowohl die intermolekulären (Weg A), als auch die mit Zyklisation gekoppelten, intramolekulären Alylierungsprozesse (Weg B) zur Anwendung.